

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001996

International filing date: 10 February 2005 (10.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-035565  
Filing date: 12 February 2004 (12.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 2月12日

出願番号  
Application Number: 特願2004-035565

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

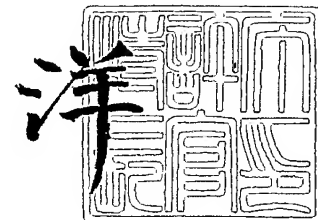
JP2004-035565

出願人  
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社

2005年 4月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 MN04015  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K031/416  
A61P035/00

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内  
【氏名】 竹宮 明広

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内  
【氏名】 中條 雅弘

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内  
【氏名】 大島 久栄

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内  
【氏名】 柳 友崇

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内  
【氏名】 望月 真美

【特許出願人】  
【識別番号】 000006725  
【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100082511  
【氏名又は名称】 高柳 昌生

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 013114  
【納付金額】 21,000円

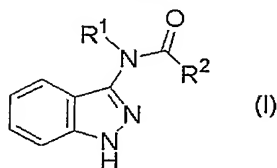
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0114651

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記一般式 (I)

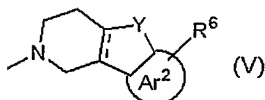
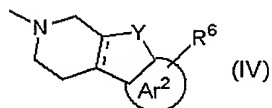
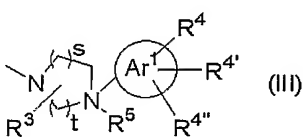
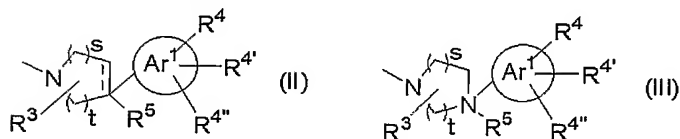
【化 1】



[式中、 $R^1$  は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいフェニル又は置換基を有していてもよい芳香族複素環を示す。

$R^2$  は、下記一般式 (II) から下記一般式 (V) のいずれかを示す。

【化 2】



(一般式 (II) 中、

は、単結合又は二重結合を示す。

一般式 (II) 及び (III) 中、 $s$  は、1 又は 2 の整数を示す。

$t$  は、0 から 2 の整数を示す。

$R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ又はアルコキシを示す。

環  $Ar^1$  はフェニル又は芳香族複素環を示す。

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、スルホンアミド、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、アミノ又はアルキルアミノを示す。

$R^5$  は、存在しないか、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、スルファニル又はシアノを示す。

一般式 (IV) 及び (V) 中、

は、単結合又は二重結合を示す。

$Y$  は、カルボニル、 $NR^{10}$ 、酸素原子又は硫黄原子を示す。ここで  $R^{10}$  は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、アシル、アルコキシカルボニル又はスルホニルを示す。

環  $Ar^2$  はフェニル又は芳香族複素環を示す。

$R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、シアノ、ヒドロキシ又はアルコキシを示す。)]

により表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 2】**

(1) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(2) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(3) 1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(4) 4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(5) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

から選ばれる請求項 1 に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 3】**

4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 4】**

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 5】**

1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 6】**

4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 7】**

4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

**【請求項 8】**

請求項 1 から 7 で表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物を含有することを特徴とする癌の予防及び／又は治療剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 インダゾール化合物及びその医薬用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なインダゾール化合物及びそれを有効成分とする医薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

5-フルオロウラシル (5-FU) やシスプラチンなどの従来の癌治療薬は、副作用の発現率が高いことが問題となっていた。そこで、癌細胞に選択的に作用する薬剤の開発が進められており、Imatinib (Gleevec (登録商標)) や Trastuzumab (Herceptin (登録商標)) などが上市されている。これらの薬剤はいずれも癌細胞に特異的に発現する蛋白質をターゲットとした薬剤である。その他の癌治療薬としては、腫瘍の生存や転移に必要な血管の新生を抑制する血管新生阻害薬の開発が現在進められている。血管新生阻害薬は、癌細胞周辺の血管内皮細胞に直接的に作用し、癌細胞には間接的に作用することで、抗腫瘍効果を示す薬剤である。そのため、既存の薬剤と比較して副作用の軽減や異なる抗腫瘍スペクトルが期待されている。

【0003】

血管新生阻害薬としては、MMP (Matrix Metallo Protease) 阻害薬、抗 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 抗体、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (VEGFR-TK 阻害薬) など種々の薬剤の開発が進んでいる。

【0004】

NF- $\kappa$ B は細胞質に存在し、IL-1、TNF- $\alpha$  などの刺激に反応して活性化される転写因子である。NF- $\kappa$ B の遺伝子産物としては、MMP、VEGF などの血管新生に関わる蛋白質や Cyclin D などの細胞増殖に関わる蛋白質などが知られている。また、Bcl-2 などを発現して細胞をアポトーシス耐性に導くことも知られている。さらに、癌細胞における NF- $\kappa$ B の恒常的な活性化が報告されており、NF- $\kappa$ B が癌細胞のアポトーシス耐性、血管を介した転移などの性質を支える要因の一つとなっていると考えられている。

【0005】

このような性質を有する NF- $\kappa$ B の活性化を抑制し、その遺伝子産物の産生を抑制することができれば、癌細胞のアポトーシス耐性解除、血管新生の抑制といった効果が期待でき、癌細胞への直接的作用を併せ持つ新規な血管新生阻害薬を開発することができると考えられる。

【0006】

一方、現在までに多数のインダゾール化合物が合成されている。しかしながら、WO 03035005 公報 (特許文献 1) に記載の化合物は抗腫瘍活性が知られておらず、WO 03097610 号公報 (特許文献 2) 及び WO 03028720 号公報 (特許文献 3) に記載の化合物は、プロテインキナーゼ阻害作用を有する化合物である。

【特許文献 1】 WO 03035005 号公報

【特許文献 2】 WO 03097610 号公報

【特許文献 3】 WO 03028720 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、血管新生阻害作用及び制癌作用を有し、癌治療薬として有用な新規インダゾール化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) により表されるインダゾール化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物が MMP

－9抑制効果を示し、強力な血管新生阻害作用及び制癌作用を有することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

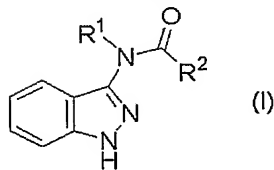
【0009】

即ち、本発明の要旨は以下の通りである。

(1) 下記一般式 (I)

【0010】

【化1】



【0011】

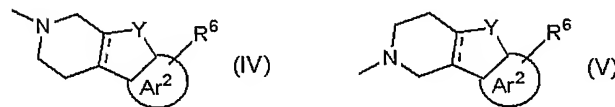
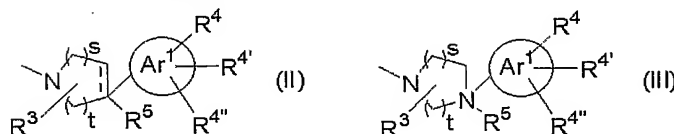
【式中、 $R^1$  は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいフェニル又は置換基を有していてもよい芳香族複素環を示す。

【0012】

$R^2$  は、下記一般式 (II) から下記一般式 (V) のいずれかを示す。

【0013】

【化2】



【0014】

(一般式 (II) 中、

-----  
【0015】

は、単結合又は二重結合を示す。

一般式 (II) 及び (III) 中、 $s$  は、1 又は 2 の整数を示す。

$t$  は、0 から 2 の整数を示す。

$R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ又はアルコキシを示す。

環  $Ar^1$  はフェニル又は芳香族複素環を示す。

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、スルホンアミド、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、アミノ又はアルキルアミノを示す。

$R^5$  は、存在しないか、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、スルファニル又はシアノを示す。

一般式 (IV) 及び (V) 中、

-----  
【0016】

は、単結合又は二重結合を示す。

Yは、カルボニル、 $\text{NR}^{10}$ 、酸素原子又は硫黄原子を示す。ここで $\text{R}^{10}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、アシル、アルコキシカルボニル又はスルホニルを示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニル又は芳香族複素環を示す。

$\text{R}^6$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、シアノ、ヒドロキシ又はアルコキシを示す。)]

により表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(2)

(1) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(2) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(3) 1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(4) 4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(5) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

から選ばれる上記1に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(3) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(4) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(5) 1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(6) 4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(7) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物。

(8) 上記1から7で表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物を含有することを特徴とする癌の予防及び／又は治療剤。

【発明の効果】

【0017】

本発明は、上記一般式(1)で表わされるインダゾール化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む癌治療薬を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0019】

本発明の上記一般式(I)で表される各置換基を以下に定義する。

【0020】

$\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」としては、例え



ば、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、スルファニル、ホルミル、カルボキシ、 $C_1$  から  $C_6$  のアルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル）、カルバモイル、アルキルスルホニル（メチルスルホニル、エチルスルホニル）、スルファモイル、ホルミルアミノ、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル又はスルフェナモイルなどが挙げられる。

**【0021】**

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「アルキル」としては、 $C_1$  から  $C_6$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられ、特に  $C_1$  から  $C_3$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）が好ましい。該「アルキル」は、例えば、上記置換基を、置換可能な位置に1個ないし5個、好ましくは1個ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっている。例えば1個ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい  $C_1$  から  $C_6$  のアルキル（例、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル等）が挙げられる。

**【0022】**

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよいフェニル」の「置換基」としては、例えば、前記  $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

**【0023】**

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「置換基」としては、例えば、前記  $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

**【0024】**

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ないし6員の芳香族複素環（例、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イソチアゾール、イソオキサゾール等）が挙げられる。

**【0025】**

$R^3$  で示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

**【0026】**

$R^3$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記  $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。

**【0027】**

$R^3$  で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば総炭素数が1から6のアルコキシカルボニル、すなわち、 $-(C=O)-OR^7$  が挙げられる。ここで、 $R^7$  としては  $C_1$  から  $C_5$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）が挙げられる。アルコキシカルボニルとしては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

**【0028】**

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「ハロゲン原子」としては、前記  $R^3$  で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。

**【0029】**

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記  $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。

## 【0030】

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、 $R^3$  で示される「アルコキシカルボニル」と同様のものが挙げられる。

## 【0031】

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「アルコキシ」としては、例えば総炭素数が1から6のアルコキシ、すなわち、 $-OR^8$  が挙げられる。ここで、 $R^8$  としては $C_1$  から $C_6$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられる。アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられる。

## 【0032】

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「アルキルアミノ」としては、例えば総炭素数が1から6のアルキルアミノ、すなわち、 $-NR^9R^{9'}$  が挙げられる。ここで、 $R^9$  は、水素、 $C_1$  から $C_6$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられる。 $R^{9'}$  としては、 $C_1$  から $C_6$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられる。アルキルアミノとしては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルなどが挙げられる。

## 【0033】

$R^{10}$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。

## 【0034】

$R^{10}$  で示される「アシル」としては、例えば総炭素数が1から6のアシル、すなわち、 $R^{11}C(=O)-$  が挙げられる。ここで、 $R^{11}$  としては、水素、 $C_1$  から $C_5$  のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）が挙げられる。アシルとしては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリル等が挙げられる。

## 【0035】

$R^{10}$  で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、 $R^3$  で示される「アルコキシカルボニル」と同様のものが挙げられる。

## 【0036】

$R^5$  で示される「ハロゲン原子」としては、前記 $R^3$  で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。

## 【0037】

$R^5$  で示される「置換されていてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。

## 【0038】

$R^5$  で示される「アルコキシ」としては、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。

## 【0039】

$R^5$  で示される「アルキルアミノ」としては、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「アルキルアミノ」と同様のものが挙げられる。

## 【0040】

$Ar^1$  で示される「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ないし6員の芳香族複素環（例、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピ

リジン、ピラジン、ピリミジン、イソチアゾール、イソオキシゾール等) が挙げられる。

【0041】

$R^6$  で示される「ハロゲン原子」としては、前記  $R^3$  で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。

【0042】

$R^6$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記  $R^1$  で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0043】

$R^6$  で示される「アルコキシ」としては、前記  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$  で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。

【0044】

$Ar^2$  で示される「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 個ないし 4 個含む 5 ないし 6 員の芳香族複素環 (例、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イソチアゾール、イソオキシゾール等) が挙げられる。

【0045】

一般式 (I) の化合物における医薬上許容しうる塩としては無機酸又は有機酸との酸付加塩が挙げられる。

【0046】

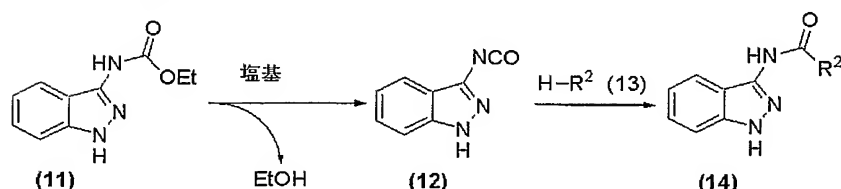
一般式 (I) の化合物における医薬上許容しうる塩は、水付加物、水和物及び溶媒和物として存在することもあるので、これらの水付加物、水和物及び溶媒和物もまた本発明に包含される。

【0047】

一般式 (I) に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。

【0048】

【化 3】



【0049】

式 (11) の化合物 (Tetrahedron, 1976, 32(4), 493. に記載の方法で合成) に、塩基を作用させ、式 (12) (式中  $R^2$  は、上記と同義である) の化合物を反応系中で発生させ、式 (12) の化合物と式 (13) の化合物とを反応させることで式 (14) の化合物を得ることができる。ここで、式 (13) の化合物はアミン類またはその塩である。

【0050】

また、式 (14) の化合物のピラゾールに保護基を一般的方法により導入した後、一般式 (I) の  $R^1$  の部分を一般的方法により導入し、脱保護を行うことで、一般式 (I) の  $R^1$  が水素原子以外の化合物を得ることができる。

【0051】

上記の塩基としては、反応を促進させるための物質であれば特に限定はなく、第三級アミン、カリウム-tert-ブトキシド等の金属アルコキシド、ジアザビシクロ[5,4,0]ノナンなどのアミジンなどのゲアニジン、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、フッ化カリウムなどの金属フッ化物もしくは金属フッ化物を担持させた固体などを挙げることができる。

## 【0052】

添加剤の量は化合物に対して通常0.1~30当量であり、好適には0.1~10当量である。

## 【0053】

反応に使用される溶媒は本反応を阻害しない限り限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、などを挙げることができる。

本反応の反応温度は通常60℃~200℃であり、好適には80℃~150℃である。

## 【0054】

反応時間は、温度又は溶媒の種類によって異なるが、通常30分間及至8時間である。

## 【0055】

上記反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合物を濃縮、又、固形物が存在する場合は適宜ろ過により固形物を除去した後、メタノール、テトラヒドロフラン等の水と混和する溶媒を加えて希釈し、この液を酸性の水に加え晶析することで目的物が得られる。また、目的物が晶析しない場合は、酢酸エチルやクロロホルムのような水と混和しない有機溶媒で洗浄、目的物を含む有機層を分離し無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

## 【0056】

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、最沈殿、溶媒による洗浄、又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

## 【0057】

上記方法にて得られる一般式(I)の化合物、またはその医薬上許容しうる塩、水付加物、水和物及び溶媒和物は強力な血管新生阻害作用及び制癌作用を有し、癌予防及び／又は治療薬として有用である。

## 【0058】

本発明の化合物を医薬として用いる場合の投与方法は当業者が適宜選択可能である。例えば、皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、腹腔内注射等の非経口投与、又は経口投与のいずれの投与経路を選択することも可能である。投与量は患者の年齢、健康状態、体重などの条件、同時に投与される医薬がある場合にはその種類や投与頻度などの条件、あるいは所望の効果の性質等により適宜決定することができる。一般的には、有効成分の1日投与量は0.5~300mg/kg体重、通常1~30mg/kg体重であり、一日あたり1回あるいはそれ以上投与することができる。

## 【0059】

また、本発明の化合物を医薬として用いる場合には、上記の有効成分と1種又は2種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

## 【0060】

経口投与に適した医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、液剤、エリキシル剤等を挙げることができ、非経口投与に適した医薬組成物としては、例えば、液剤あるいは懸濁化剤等の殺菌した液状の形態の医薬組成物を例示することができる。

## 【0061】

医薬組成物の調製に用いられる製剤用添加物の種類は特に制限されず、種々医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択することが可能である。製剤用添加物は固体又は液体のいずれであってもよく、例えば固体担体や液状担体などを用いることができる。

## 【0062】

固体担体の例としては通常のゼラチンタイプのカプセルを用いることができる。また、例えば、有効成分を1種又は2種以上の製剤用添加物とともに、あるいは製剤用添加物を用いずに錠剤化することができ、あるいは粉末として調製して包装することができる。これらのカプセル、錠剤、粉末は、一般的には製剤の全重量に対して5~95重量%、好ましくは5~90重量%の有効成分を含むことができ、投与単位形態は5~500mg、好ましくは25~250mgの有効成分を含有するのがよい。液状担体としては水、あるい

は石油、ピーナツ油、大豆油、ミネラル油、ゴマ油等の動植物起源の油又は合成の油が用いられる。

#### 【0063】

また、一般に生理食塩水、デキストロールあるいは類似のショ糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましく、特に生理食塩水を用いた注射液の場合には通常0.5～20%、好ましくは1～10%重量の有効成分を含むように調製することができる。

#### 【実施例】

#### 【0064】

以下、本発明を製造例、実施例及び薬理実験例によりさらに具体的に説明するが、本発明は、これらの記載に限定されるものではない。

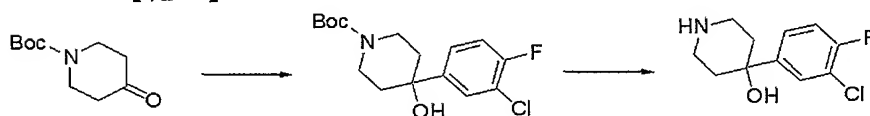
#### 【0065】

製造例1 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンの合成

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンを下記に示す合成方法によって合成した。式中Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を示すが、メトキシメチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、エトキシカルボニル、ピバロイルなどの有機合成化学上一般的に用いられるアミンの保護基も用いることができる。

#### 【0066】

#### 【化4】



#### 【0067】

4-ブromo-2-クロロ-1-フルオロベンゼン (15g, 71.6 mmol) をジエチルエーテル (300 ml) に溶解し、-78℃ に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.44 M, 79 mmol, 32 ml) を加えて-78℃ で1時間攪拌し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (60 mmol, 12 g) を加えた後 0℃まで反応温度を昇温した。さらに、0℃で3時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで3回抽出し、有機層を乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1～2/1) で精製することで4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (16.5 g, 50 mmol) を得た。

#### 【0068】

ここで得られた4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを1,4-ジオキサン (300 ml) に溶解し、10% 硫酸 (50 ml) を加え、70度で2時間加熱した。反応終了後、1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応系を中和し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を濃縮乾燥することで、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジン (6.97g, 30.3 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.45(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.77(m, 2H), 2.91(m, 2H), 5.07(s, 1H), 7.33-7.62(m, 3H)。

#### 【0069】

実施例1 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドの合成

上記式(11)の化合物 (200 mg, 0.97 mmol) 及び4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (272 mg, 0.97 mmol) (ACROS社) をジメチルスルホキシド (2ml) 及び1,4-ジオキサン (2 ml) に溶解した。この溶液に40%フッ化カリウム-アルミナ (200 mg) を加えて、100℃ で2時間加熱した。反応終了後、固形物を濾過した後、メタノール及びテトラヒドロフランで固形物を洗浄した。

#### 【0070】

濾液を濃縮した後、1M塩酸及び水を加えて、析出した固体を濾過し、減圧乾燥した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することで、4-(4-クロロ-3-トリフルオロ

メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(280mg, 0.64 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.64(d, 2H), 1.97(m, 2H), 3.25(m, 2H), 4.12(d, 2H), 5.47(s, 1H), 6.99-7.98(m, 7H), 8.99(s, 1H), 12.5(s, 1H)

MS (ESI) m/z 439 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0071】

実施例2 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドの合成

上記式(11)の化合物(385 mg, 1.88 mmol)及び製造例1により得られた4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(516 mg, 2.25 mmol)をジメチルスルホキシド(2ml)に溶解した。この溶液に40%フッ化カリウム-アルミナ(400 mg)を加えて、100℃で3時間加熱した。

#### 【0072】

反応終了後、固形物を濾過した後、メタノールで固形物を洗浄した。濾液を濃縮した後、1M塩酸及び水を加えて、析出した固体を濾過し、減圧乾燥した。得られた固体を酢酸エチル-アセトニトリル(10:1)の混合液で洗浄、乾燥することで、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(148mg, 0.38 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.64(d, J= 9.6 Hz, 2H), 1.94(m, 2H), 3.27(m, 2H), 4.10(d, J= 9.6 Hz, 2H), 5.31(s, 1H), 7.01-7.71(m, 7H), 8.95(s, 1H), 12.4(s, 1H)

MS (ESI) m/z 389 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0073】

実施例3 1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドの合成

上記式(11)の化合物(250 mg, 1.22 mmol)及び1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン(231 mg, 1.34 mmol)(Aldrich社)をジメチルスルホキシド(4ml)に溶解した。この溶液に40%フッ化カリウム-アルミナ(300 mg)を加えて、100℃で2時間加熱した。

#### 【0074】

反応終了後、固形物を濾過した後、メタノール及びテトラヒドロフランで固形物を洗浄した。濾液を濃縮した後、1M塩酸及び水を加えて、析出した固体を濾過し、減圧乾燥し、1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(336mg, 1.01 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.51(m, 2H), 2.81(m, 2H), 3.89(m, 2H), 4.75(s, 2H), 6.99-7.62(m, 8H), 9.21(s, 1H), 10.9(s, 1H), 12.5(s, 1H)

MS (ESI) m/z 332 (MH<sup>+</sup>)。

#### 【0075】

実施例4 4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドの合成

4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(1.1g, 5.11 mmol)(ACROS社)をジメチルスルホキシド(5 ml)に溶解した。この溶液に、ジアザビシクロ[5,4,0]ノナン(0.75 ml, 5.11 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、上記一般式中間体(A)(1.0g, 4.87 mmol)及び40%フッ化カリウム-アルミナ(1.0 g)を加えて、100℃で2時間加熱した。反応終了後、固形物を濾過した後、メタノール及びテトラヒドロフランで固形物を洗浄した。濾液を濃縮した後、1M塩酸及び水を加えて、析出した固体を濾過し、減圧乾燥し、4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(568mg, 1.67 mmol)を得た。

#### 【0076】

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.34(m, 2H), 3.15(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.99(m, 2H), 6.02(s, 1H), 6.79-7.42(m, 8H), 8.84(s, 1H), 12.3(s, 1H)

MS (ESI)  $m/z$  337 ( $MH^+$ )。

【0077】

実施例 5 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドの合成

上記式(11)の化合物(500 mg, 2.44 mmol)及び4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジン(709 mg, 2.68 mmol) (Aldrich社)をジメチルスルホキシド(6ml)に溶解した。この溶液に40%フッ化カリウム-アルミナ(700 mg)を加えて、100℃で4時間加熱した。

【0078】

反応終了後、固形物を濾過した後、メタノール及びテトラヒドロフランで固形物を洗浄した。濾液を濃縮した後、1M塩酸及び水を加えて、析出した固体を濾過し、減圧乾燥し、4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジンicarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(531mg, 1.25 mmol)を得た。

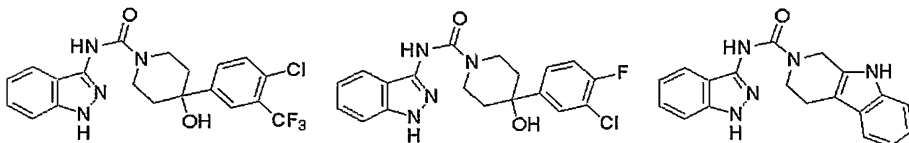
$^1H$ -NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.31(m, 4H), 3.65(m, 4H), 7.01-7.63(m, 7H), 9.14(s, 1H), 12.5(s, 1H)

MS (ESI)  $m/z$  424 ( $MH^+$ )。

以下に各実施例化合物の構造式を示す。

【0079】

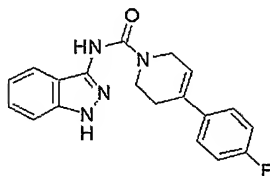
【化5】



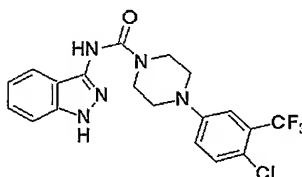
実施例 1

実施例 2

実施例 3



実施例 4



実施例 5

【0080】

薬理実験例 1 MMP-9産生抑制活性の測定

ヒト不死化内皮細胞HEC3 (名古屋大学 飯島教授より供与) は10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地 (シグマ社) で継代培養した。

【0081】

$5 \times 10^4$  個/ウエルのHEC3細胞を24ウェルプレートに播き、10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地で24時間培養した後、ウェルを無血清RPMI1640培地で1回洗浄した。その後、0.05%牛胎児血清を含むRPMI1640培地250  $\mu$ l/ウェルを添加し、さらに2時間培養した。

【0082】

上清を取り除き、0.05%血清RPMI1640培地を用いて、種々の濃度に希釈した被検物質 (実施例化合物 1 から 5) で1時間処理し、再び上清を除いた。前処理と同濃度の被検物質と刺激剤であるPMA $10^{-7}$  Mを含む培地を250  $\mu$ l/ウェルに加え20-24時間培養した。

【0083】

培養上清25  $\mu$ l、水50  $\mu$ l及びSDSバッファー (240mM Tris-HCl pH6.8, 8%SDS, 40%Glycerol) を混合し、混合液10  $\mu$ l/レーンを、ゼラチン0.1%を含む7.5%アクリルアミドゲルで

電気泳動を行った。

【0084】

ゲルを0.5%tritonX100（シグマ社）を含むpH7.5のトリスバッファーで1時間洗浄した。その後、37℃で活性化バッファー（150mM NaCl, 50mM Tris-HCl pH7.5, 10mM CaCl<sub>2</sub>）中に18時間MMP-9を活性化させた。

【0085】

ゲルをCBB染色し、MMP-9のバンドをデンストメーター（ATTO社）で数値化した。

【0086】

PMA刺激のみの数値を100%、無刺激時の数値を0%として化合物によるMMP-9産生抑制率を以下の計算式を用いて算出した。

【0087】

MMP-9産生抑制率 =  $100 - 100 \times (\text{化合物添加値} - \text{無刺激値}) / (\text{PMA刺激値} - \text{無刺激値})$   
10, 2, 0.4, 0.08  $\mu\text{M}$ でのMMP-9産生抑制率を測定し、解析ソフトRegExcelを用いてそれぞれのIC<sub>50</sub>値を算出した。

【0088】

結果を以下に示す。

【0089】

実施例1 : IC<sub>50</sub> = 0.79  $\mu\text{M}$

実施例2 : IC<sub>50</sub> = 0.45  $\mu\text{M}$

実施例3 : IC<sub>50</sub> = 0.10  $\mu\text{M}$

実施例4 : IC<sub>50</sub> = 1.3  $\mu\text{M}$

実施例5 : IC<sub>50</sub> = 0.17  $\mu\text{M}$

この結果より、本発明の実施例で示された化合物は、MMP-9抑制効果を示すことが明らかとなり、優れた血管新生阻害作用を示すことが推測された。

【産業上の利用可能性】

【0090】

本発明によれば、新規なインダゾール化合物を提供することができる。

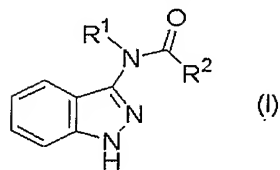


【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の課題は、血管新生阻害作用及び制癌作用を有し、癌治療薬として有用な新規インダゾール化合物を提供することにある。

【解決手段】 下記一般式（I）により表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物がMMP-9抑制効果を示し、強力な血管新生阻害作用及び制癌作用を有することを見出した。



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 3 5 5 6 5
受付番号	5 0 4 0 0 2 2 7 5 1 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 2月12日

特願 2 0 0 4 - 0 3 5 5 6 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 7 2 5 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号

氏 名

三菱ウェルファーマ株式会社